

Diretrizes

- Anatomia fetal (após as 18 semanas de IG);
- Estimativa de peso fetal.

Se for detectada alguma anormalidade, a avaliação deve ser complementada por exames mais específicos, como Doppler fetal, perfil biofísico fetal e ecocardiograma fetal^{13,14}.

O ecocardiograma fetal deve ser realizado rotineiramente e sempre após as 20 semanas, por indicação materna ou fetal. As indicações maternas são: diabetes, cardiopatia congênita de um dos pais, infecção materna relacionada à teratogenicidade (rubéola, citomegalovírus, HIV), doença de Chagas e toxoplasmose (relacionadas a miocardiopatias ou miocardites fetais), idade materna > 35 anos, fenilcetonúria, doenças do tecido conjuntivo (mais relacionadas com bloqueio

atrioventricular fetal) e exposição a agentes teratogênicos. As indicações fetais são: achado de outras anormalidades fetais em estudo morfológico, doenças cromossômicas e arritmias fetais^{15,16}. Deve ser considerado que a ultrassonografia nem sempre detecta todas as anomalias fetais e o diagnóstico definitivo pode ser obtido somente após o nascimento.

A periodicidade dos exames é decidida pelo obstetra, de acordo com a gravidade dos casos e o parâmetro a ser avaliado. Portadoras de cardiopatia cianótica ou com alterações hemodinâmicas importantes podem necessitar de reavaliação fetal por ultrassom, até mesmo semanal. O método auxilia também nos diagnósticos de morte fetal e descolamento prematuro de placenta.

Referências

1. Perloff JK. Gravidez e doenças cardiovasculares. In: Branwald E. Tratado de medicina cardiovascular. 2ª ed. São Paulo: Roca; 1987. p. 1726.
2. McNulty JH, Metcalfe J, Ueland K. Cardiopatia e gravidez. In: Hurst JW. O coração. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1990. p. 999.
3. Scharg S, Gorawitz R, Fultz-Butts K, Schuchart A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC MMWR Recomm Rep. 2002; 51 (RR-11): 1-22.
4. Scottish Obstetric Guidelines and Audit Project. (SOGAP), Sign Guideline "The management of postpartum haemorrhage". March, 2002.
5. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 4th ed. 2002.
6. Crowley P. Prophylactic corticosteroides for preterm birth (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2002.
7. Iffy L, O'Donnell J, Correia J, Hopp L. Severe cardiac dysrhythmia in patients using bromocriptine postpartum. Am J Ther. 1998; 5: 111-5.
8. Bacha CA, Rezende CAL. Visão crítica na pesquisa dos fatores de risco para o desenvolvimento de complicações secundárias à cardiopatia materna. J Bras Ginec. 1998; 108: 51-97.
9. Bacha CA. Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de complicações clínicas secundárias à cardiopatia na gestante e análise de suas repercussões sobre a morbimortalidade materna e perinatal [dissertação]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 1996.
10. Novy MJ, Peterson EN, Metcalfe J. Respiratory characteristics of maternal and fetal blood in cyanotic congenital heart disease. Am J Obstet Gynecol. 1968; 100: 821.
11. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. Am J Cardiol. 1982; 50: 641.
12. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. The Cochrane Library, 2002.
13. Garra B, Meilstrup J. AIUM Practice Guideline for the Performance of an Antepartum Obstetric Ultrasound Examination. J Ultrasound Med. 2003; 22: 1116-25.
14. Ultrasound screening for fetal abnormalities. Report of the RCOG Working Party. Supplement. London (UK); July 2000.
15. Zielinsky P. Abordagem diagnóstica e terapêutica pré-natal das anormalidades cardíacas fetais. Rev Bras Ecocardiogr. 1992; 17: 10-25.
16. Zielinsky P. Distúrbios do ritmo cardíaco fetal: detecção de conduta pré-natal. Arq Bras Cardiol. 1996; 66 (2): 83-6.

6. Fármacos cardiovasculares na gestação e amamentação

Maria Hebe Nóbrega de Oliveira, Maria Elizabeth Navegantes Caetano Costa, Paulo Roberto Pereira Toscano, Citânia Lúcia Tedoldi

O maior problema terapêutico durante a gestação é o efeito adverso sobre o feto. O potencial efeito teratogênico é maior durante a embriogênese, que compreende as primeiras 8 semanas após a concepção. Entretanto, outros efeitos adversos podem ocorrer nos demais períodos da gestação. A *Food and Drug Administration* (FDA) classifica as drogas, considerando o risco para o feto, nas seguintes categorias:

A→ Estudos controlados em mulheres não demonstram risco para o feto no primeiro trimestre, não havendo evidência de risco nos demais;

B→ Estudos em animais não demonstraram risco fetal e não existem estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre, não havendo evidência de risco nos demais;

C→ Estudos em animais não revelaram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres nem em animais, e a droga deve ser administrada quando o risco potencial justifica o benefício;

D→ Há evidência de risco fetal em humanos, mas os benefícios são aceitáveis, apesar dos riscos;

X→ Estudos em animais e humanos demonstraram anormalidades fetais, sendo a droga contraindicada em mulheres que estão ou querem se tornar gestantes.

No momento do aleitamento, a farmacocinética das drogas no leite materno depende de vários fatores e o parecer em relação à segurança na amamentação é orientado pela Academia Americana de Pediatria¹.

Neste capítulo, serão revisadas as drogas do arsenal cardiológico de uso mais frequente e algumas particularidades complementares serão abordadas nos capítulos onde seu uso é citado. As drogas serão relacionadas de acordo com sua indicação de uso, constando ao lado de cada nome a categoria de risco. Serão citadas principalmente as disponíveis no Brasil.

6.1 - Anti-hipertensivos

Hidralazina (C) - A hidralazina é um anti-hipertensivo simpaticolítico e vasodilatador arterial. Atravessa a placenta e não há relato de defeitos fetais quando usada no primeiro trimestre¹. É utilizada por via IV no manuseio das emergências hipertensivas, na dose de 5 a 10 mg IV, em bolus², a cada 15-30 minutos³. Como anti-hipertensivo VO, é considerada de segunda ou terceira opção, mas é vasodilatador de escolha para tratamento da ICC na gestação³. Compatível com a amamentação¹.

Nitroprussiato de sódio (C) - Anti-hipertensivo simpaticolítico, vasodilatador arterial e venoso potente. Tem a vantagem da ação rápida, com o retorno da pressão arterial (PA) aos níveis pré-tratamento tão logo seja suspenso. Atravessa a placenta e pode levar ao acúmulo de cianeto no feto¹. Utilizado quando não há droga mais segura e pelo menor tempo possível quando muito necessário. Nos casos de edema agudo de pulmão, redução da PA durante cirurgia de aneurisma cerebral e dissecação de aorta, por exemplo, diluir 50 mg em 250 ml de solução salina e administrar 0,5 a 5,0 µg/kg/min³. Não há dados disponíveis sobre aleitamento¹.

Diazóxido (C) - Anti-hipertensivo simpaticolítico que atravessa a placenta¹. Usado para tratamento da hipertensão grave, pode causar hipotensão materna importante, com hipoperfusão placentária, sofrimento fetal e inibição das contrações uterinas, requerendo uso de oxiótico e hiperglicemia no recém-nascido¹. Não é considerado uma boa escolha para tratar pressão muito alta na gravidez⁴. Entretanto, se necessário seu uso, optar por pequenas doses, como 30 mg em bolus a cada 5-15 minutos. Não há dados sobre aleitamento¹.

Metildopa (C) - Simpaticolítico de ação central, α_2 -agonista, atravessa a placenta¹ e é o anti-hipertensivo de escolha para controle da hipertensão durante a gravidez⁵. Não compromete a maturidade fetal, o peso ao nascer ou o resultado neonatal⁶. É usada na dose de 750 mg a 2.000 mg/dia. Doses maiores podem provocar hipotensão postural, com comprometimento da perfusão placentária. Excretada no leite, é compatível com o aleitamento^{1,3}.

Clonidina (C) - Hipotensor simpaticolítico de ação central, α_2 -agonista, atravessa a placenta. Tem sido usada em todos os trimestres, embora a experiência no primeiro trimestre seja limitada¹. Pode causar hipertensão de difícil controle se suspensa abruptamente. É do grupo da metildopa, mas com mais parafeitos maternos (sonolência, boca seca, bradicardia). A dose preconizada é de 0,1 a 0,3 mg duas vezes ao dia com o máximo de 1,2 mg/dia³. Tem sido utilizada ainda para aumentar a duração da anestesia espinal com opioides, que é realizada para analgesia durante a primeira fase do trabalho de parto. Nesses casos, pode aumentar a hipotensão

e sedação materna⁷. É secretada no leite e não foi encontrada hipotensão nos lactentes¹.

Pindolol (B) - É um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo, com atividade simpaticomimética intrínseca. Atravessa a placenta, mas não provoca restrição de crescimento fetal. Usado para controle da hipertensão na gravidez, na dose de 5 a 30 mg/dia, exige observação do recém-nascido nas primeiras 24-48 horas¹. É considerado uma droga de segunda linha para o tratamento da hipertensão na gravidez⁸. É preferível como anti-hipertensivo, em relação aos demais betabloqueadores, por não alterar a hemodinâmica e a função cardíaca fetal⁹. É secretado no leite materno em quantidade desconhecida. Seu uso durante o aleitamento requer observação do lactente¹.

Atenolol (D) - Betabloqueador cardiosseletivo, se associa ao aumento da taxa de restrição de crescimento intrauterino e de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional¹. Apesar de reduzir a hipertensão materna, não há evidências que suportem seu uso no tratamento da hipertensão na gravidez¹⁰. É excretado no leite materno em quantidades maiores que no plasma. Os lactentes devem ser observados para detecção de possíveis sinais de betabloqueio¹.

Nifedipina (C) - É um bloqueador dos canais de cálcio. Apesar de estar associada à teratogenicidade, quando foi usada no primeiro trimestre em altas doses em animais, seu uso em humanos não mostrou risco aumentado de malformações¹¹. É considerada droga de segunda linha para o tratamento da hipertensão crônica na gravidez⁸. É utilizada na dose de 30 mg a 120 mg/dia, via oral³. Nas emergências hipertensivas é comparável à hidralazina⁴, sendo utilizada na dose de 10-20 mg VO a cada 30 minutos até dose máxima de 50 mg em uma hora¹². A absorção é máxima em 30 minutos. As preparações de liberação lenta têm absorção máxima em 60-70 minutos e, apesar de serem menos estudadas na gestação, parecem ser também eficazes¹³. Apresenta interação com sulfato de magnésio, podendo potencializar o bloqueio neuromuscular, aumentando o risco de hipotensão, parada das contrações uterinas, fraqueza muscular e dificuldade na deglutição. Na pré-eclâmpsia, reduz a pressão arterial sem reduzir a circulação placentária¹⁴. É compatível com aleitamento materno¹¹. Tem sido utilizada como agente tocolítico, sendo preferida em relação aos betamiméticos e em pacientes sem doença cardiovascular¹⁵.

Verapamil (C) - É um bloqueador dos canais de cálcio, não é teratogênico e é considerado um anti-hipertensivo seguro e eficaz na gestação. Pode ser usado na dose de 120 a 320 mg/dia VO. É eficaz na reversão de taquiarritmias supraventriculares por via IV (5-10 mg em 10 minutos)¹⁵. É compatível com aleitamento materno¹.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina-IECA (X) - Compreende uma classe de drogas (captopril, enalapril etc.) formalmente contraindicadas na gestação, independente da idade gestacional^{5,16}. Além de associadas à malformação dos sistemas cardiovascular e nervoso central do feto, quando usadas no primeiro trimestre¹⁷ comprometem o desenvolvimento renal fetal nos demais períodos, além de provocarem oligohidrânio, malformações ósseas, hipoplasia pulmonar, hipotensão, anúria e morte neonatal¹⁶. São

Diretrizes

excretadas em baixa concentração no leite e liberadas para uso durante a amamentação¹¹.

Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (X) - Compreendem um grupo de drogas (losartan, irbesartan, candesartan, valsartan, eprosartan, telmisartan etc.) usadas para hipertensão e insuficiência cardíaca. São, assim como as IECA, contraindicadas na gravidez por provocarem malformações fetais, além de natimortos ou neomortos ou ainda crianças sobreviventes com lesão renal¹⁸. No entanto, são liberadas para uso na amamentação¹¹.

6.2 - Diuréticos

Furosemida (C) - Diurético de alça, com efeito mais potente, atuando também na presença de insuficiência renal. Utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca e hipertensão grave, e para insuficiência cardíaca e teste de função renal fetal. É excretado no leite, mas sem efeito adverso para o lactente¹¹.

Bumetanida (C) - Do mesmo grupo da furosemida, mas sem relato de uso na gestação e amamentação¹¹.

Hidroclorotiazida (C) - Diurético tiazídico, menos potente que os de alça, e só atua quando a função renal está preservada.

Clortalidona (B) - Do grupo dos tiazídicos, com ação semelhante à da hidroclorotiazida. Os diuréticos de ambos os grupos atravessam a placenta, mas não alteram o volume do líquido amniótico. Podem provocar hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hiperglicemia materna, e os tiazídicos podem levar também a trombocitopenia neonatal. Apesar de reduzirem a produção de leite materno, são compatíveis com a amamentação¹¹.

Espironolactona (C) - É diurético poupador de potássio e apresenta ação antiandrogênica, podendo provocar feminilização de fetos masculinos. Mesmo em doses baixas, pode provocar alterações no aparelho reprodutor de fetos, tanto masculinos como femininos¹⁶. Seu uso é evitado na gestação, mas liberado durante a amamentação¹¹.

Amilorida (B) - Do grupo poupador de potássio, com relato de uso em poucos casos na gestação e sem relatos durante a amamentação¹¹.

6.3 - Antiarrítmicos

a) Classe IA

Quinidina (C) - É eficaz para suprimir tanto arritmias supraventriculares como ventriculares, incluindo as associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), e tem sido usada na gestação desde 1930^{15,19}. Pode estar associada a um aumento da mortalidade materna, quando usada a longo prazo, pelo desenvolvimento de Torsade de Pointes ou pró-arritmia. A complicação é mais comum em pacientes com comprometimento miocárdico, quando é utilizada em associação à digoxina, e em situações de hipocalcemia ou hipomagnesemia^{15,20}. É considerada de uso seguro durante curtos períodos de tratamento, tanto para arritmias maternas como fetais. É secretada pelo leite materno em doses baixas, sendo compatível com a amamentação¹.

Procainamida (C) - Possui ação semelhante à da quinidina

e é usada para controle ou profilaxia de arritmias atriais e ventriculares. O uso durante a gestação não está associado a anomalias congênitas ou efeitos fetais adversos¹. Pode ser administrada por VO ou IV e a presença de insuficiência cardíaca ou de insuficiência renal aumenta a meia-vida da droga. O uso prolongado deve ser evitado, pois além de sintomas digestivos pode causar também a síndrome tipo lúpus eritematoso (em até 1/3 dos casos), quando utilizada por período maior que 6 meses¹⁵. Atravessa a barreira placentária e, apesar de ser secretada pelo leite materno, permite a amamentação¹.

Disopiramida (C) - Possui ação semelhante à da quinidina e da procainamida. Atravessa a placenta, não é teratogênica, mas pode provocar contrações uterinas. Deve ser reservada para casos refratários aos demais antiarrítmicos e evitada no terceiro trimestre^{1,15}. Apresenta marcado efeito inotrópico negativo, podendo causar descompensação em pacientes com disfunção sistólica ventricular, e como prolonga o QT pode também apresentar efeito pró-arrítmico. Outros efeitos indesejáveis são provocados pela atividade anticolinérgica, que inclui boca seca, constipação, borramento visual e retenção urinária. É encontrada no leite em concentrações iguais à sanguínea materna, mas é compatível com a amamentação¹.

b) Classe IB

Lidocaína (C) - É eficaz para suprimir extrassístoles ventriculares e taquiarritmias ventriculares. O início de ação via IV é imediato e o efeito dura de 10-20 minutos, mas a meia-vida é de 100 minutos. Atravessa a placenta e a concentração plasmática fetal é 50%-60% da materna^{15,19}. Seu uso é seguro durante a gestação, mas deve ser evitado em situações que provocam acidose fetal, como trabalho de parto prolongado e sofrimento fetal, pois aumenta o nível sérico da droga no feto, agravando a depressão fetal¹⁵. É metabolizada pelo fígado e a dose deve ser reduzida em pacientes com função hepática comprometida. Uma pequena quantidade é secretada no leite e é compatível com a amamentação^{1,19}.

Mexiletina (C) - É estruturalmente similar à lidocaína e está indicada para o tratamento VO de taquicardia ventricular sintomática. É limitado o seu uso na gestação, mas não é teratogênica. Atravessa a placenta e são relatados casos de bradicardia fetal, baixo peso para a idade gestacional, Apgar baixo e hipoglicemia neonatal¹⁹. É excretada no leite em concentrações maiores que as do plasma materno, mas é compatível com a amamentação¹.

c) Classe IC

Propafenona (C) - Tem sido mais usada para tratamento de arritmias supraventriculares no segundo e terceiro trimestres, tanto para indicação materna como fetal. Existem poucos relatos de uso na gestação e não há maiores informações sobre o risco na amamentação^{11,19}.

d) Classe II

Betabloqueadores - Os bloqueadores beta-adrenérgicos são divididos em várias categorias, baseado na especificidade

betarreceptora, na atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) e na presença de efeito α -receptor. Os com ASI (pindolol) são utilizados para tratamento da hipertensão, e não como antiarrítmicos, e os sem ASI são considerados como primeira opção para hipertensão arterial, quando associada à doença coronariana ou às arritmias cardíacas. Além de arritmias cardíacas, têm indicação em prolapso da valva mitral (PVM), estenose mitral, miocardiopatia hipertrófica, controle dos sintomas do hipertireoidismo e cefaleia de origem vascular. Todos atravessam a placenta, não são teratogênicos e no nascimento a concentração plasmática no neonato é semelhante à materna. São secretados no leite, mas liberados para uso durante o aleitamento.

Atuam nos receptores β 1 (encontrados no coração) e/ou β 2 (encontrados nos brônquios, vasos sanguíneos e no útero). Os não cardiosseletivos são: propranolol, nadolol, pindolol, sotalol e carvedilol (este com atividade de bloqueio α e β). Os cardiosseletivos são: atenolol, metoprolol e esmolol (este só por via IV)¹⁵.

Propranolol (C) - O pico plasmático ocorre em 90 minutos e tem duração de efeito de 6 a 12 horas. É muito usado durante a gestação e têm sido descritas complicações, como restrição de crescimento intrauterino (que parece estar relacionada com a dose e o tempo de uso e é também observada com o atenolol), hipoglicemia, bradicardia e depressão respiratória neonatais^{11,15}. O recém-nascido deve ser observado por 24-48 horas em relação aos sintomas do betabloqueio¹¹.

Metoprolol (C) - Por ser seletivo, não atua no tônus uterino e parece ter menos efeitos adversos sobre o feto¹⁵. É eliminado em concentrações maiores no leite materno e por isto é sugerido que a amamentação seja realizada depois de 3-4 horas do uso da droga¹¹.

Esmolol (C) - De ação rápida via IV, é usado na gestação para controle de taquiarritmias supraventriculares e de hipertensão durante cirurgias¹¹. O efeito inicia em 5-10 minutos e permanece por 20 minutos¹⁵. Pela possibilidade de provocar hipotensão, deve ser utilizado com cautela. Não há relatos de seu uso na amamentação¹¹.

Sotalol (B) - É um bloqueador β -adrenérgico, com atividade antiarrítmica classe III. Sua potência de bloqueio β -adrenérgico é aproximadamente 1/3 da do propranolol. A depuração está reduzida em insuficiência renal. Não é teratogênico em animais, atravessa a barreira placentária e o neonato, quando exposto à droga próximo ao parto, deve ser observado nas primeiras 24-48 horas em relação aos efeitos β -bloqueadores. A concentração no leite é maior que a do plasma materno, mas é compatível com a amamentação¹¹.

e) Classe III

Amiodarona (D) - É o medicamento mais eficaz para o tratamento de vários tipos de arritmia, e em pacientes recuperados de parada cardíaca mostrou ser superior a outras drogas, como a quinidina e a procainamida²¹, e superior à lidocaína em pacientes refratários à desfibrilação elétrica²².

Além de apresentar efeitos tóxicos com o uso a longo prazo, sendo na maioria das vezes relacionados à dose utilizada (pulmonares, tireoidianos, neuromusculares,

gastrointestinais, oculares, hepáticos e cutâneos), potencializa o efeito da varfarina e aumenta o nível sérico de drogas, como a digoxina, quinidina, procainamida, fenitoína e diltiazem, as quais necessitam ajuste de dosagem^{19,23}. A amiodarona e seus metabólitos atravessam a placenta e podem provocar complicações fetais, como hipotireoidismo e hipertireoidismo neonatal (complicações descritas em dois entre 12 neonatos de mães que usaram dose média de 325 mg/dia de amiodarona)¹⁵. Em outro relato do uso em 9 gestantes, com dose diária de 200 mg, foi observado um caso de hipotireoidismo transitório neonatal²⁴. Outras possibilidades são bócio neonatal, peso pequeno para a idade gestacional, prematuridade, bradicardia transitória e prolongamento do intervalo QT¹⁹.

A droga deve ser usada com cautela durante a gestação e todo recém-nascido deve ter sua função tireoidiana monitorada. É excretada pelo leite em níveis maiores que os do plasma materno, não sendo recomendado seu uso durante a amamentação^{11,15}.

f) Outros antiarrítmicos

Fenitoína (D) - Seu uso é limitado ao tratamento da arritmia induzida pela intoxicação digitálica, que não responde a outros agentes terapêuticos, e para arritmias ventriculares refratárias. Não provoca problemas fetais se usada por pouco tempo¹. A longo prazo, pode provocar malformações craniofaciais e de membros, retardo de crescimento físico e mental e defeitos cardíacos. Também pode provocar deficiência de ácido fólico e hemorragia no neonato, sendo necessária a administração de vitamina K após o nascimento¹⁹. É compatível com a amamentação¹.

Adenosina (C) - É muito eficaz no tratamento de taquiarritmias paroxísticas supraventriculares. Sua meia-vida é de 7 segundos, sendo os efeitos colaterais também breves, incluindo cefaleia, rubor, inibição excessiva do nó sinusal e atrioventricular, dor anginosa e broncoconstrição em pacientes asmáticas³. É utilizada na dose de 6 mg IV rápida, seguida por até duas doses de 12 mg¹⁵. A dose efetiva da adenosina em gestantes parece ser maior que a de em não gestantes, devido à expansão do volume plasmático. Como a meia-vida é muito curta, não é esperado que a droga possa passar para o leite¹¹.

Digitálicos (C) - Têm sido usados para tratamento de insuficiência cardíaca e taquicardia supraventricular, tanto materna como fetal, em qualquer período da gestação, sem causar efeito adverso¹. O volume de distribuição encontra-se aumentado na gestação e os níveis séricos da digoxina podem diminuir em até 50%, devido ao aumento da depuração renal, necessitando de um ajuste de dose. Após o parto, as necessidades da droga diminuem devido à normalização dos parâmetros farmacocinéticos. As dosagens séricas próximas ao termo podem estar falsamente elevadas devido a substâncias semelhantes à digoxina, as quais aumentam os resultados da dosagem por radioimunoensaio²⁵. A digoxina é excretada no leite em concentrações próximas a do plasma materno e seu uso é compatível com a amamentação¹.

6.4 - Hipolipemiantes

Exceto nos casos de hipercolesterolemia familiar, parece não haver benefício materno com o tratamento hipolipemiante na

gestação. A recomendação seria de iniciar o uso dessas drogas após a suspensão da amamentação. **Estatinas (X)**, **fibratos (C)** e **niacina (C)** não devem ser administrados durante a gestação e a amamentação. Gestantes que usaram estatinas no primeiro trimestre apresentaram alta incidência de malformações fetais maiores, sendo algumas relacionadas com a inibição da biossíntese do colesterol. A **colestiramina (B)**, por não ser absorvida, pode ser utilizada tanto na gestação como na amamentação, mas pode depletar também vitaminas como A, D, E e K. A **ezetimiba (C)**, em doses altas, é teratogênica para ratos, mas não para coelhos, não havendo relatos do seu uso em mulheres grávidas. No entanto, se a terapia na gestação é mandatória, parece ser melhor opção do que as estatinas. Não há dados sobre o seu uso na amamentação²⁶.

6.5 - Anticoagulantes, antitrombóticos e trombolíticos

6.5.1 - Anticoagulantes

Heparina não fracionada (HNF- risco B) - Pode ser administrada por via IV ou SC, sendo que, por via SC e em doses ajustadas, a biodisponibilidade é 10% menor que a infusão IV contínua, e o início do efeito é retardado em até duas horas²⁷. O efeito persiste até 28 horas após a última dose, o que limita o uso dessa via antes do parto²⁸. É metabolizada em uma fase rápida pelo fígado e em outra fase lenta pelo rim²⁹. Apresenta como principais complicações: trombocitopenia (monitorar plaquetas 2x/semana no primeiro mês e, posteriormente, 1x/mês quando usada por longo prazo)²⁹, devendo ser suspensa quando as plaquetas caírem mais de 50% do valor basal³⁰; osteoporose, também com tratamento a longo prazo (indicada densitometria óssea quando o uso for > 12 semanas)²⁹; além de necrose de pele e anafilaxia³⁰. Não atravessa a placenta nem é excretada pelo leite materno, sendo compatível com a amamentação¹¹. A monitoração do efeito da HNF na gravidez é problemática, principalmente no final da gestação, quando ocorre uma aparente resistência à heparina, devido ao aumento do fibrinogênio e do fator VIII, que influenciam no resultado do TTPA. Isso pode levar a um aumento desnecessário da dose de heparina, aumentando o risco subsequente de hemorragias. Nessa situação, está indicada a determinação do nível do anti-Xa e, na impossibilidade deste controle, não deve se exceder a dose de 40.000 U/dia³¹.

Heparina de baixo peso molecular (HBPM - risco B) - As HBPM possuem 1/3 do peso molecular da HNF, além das seguintes vantagens: resposta anticoagulante mais previsível, melhor biodisponibilidade por via SC, maior meia-vida plasmática, menor risco de trombocitopenia e possivelmente um risco menor de osteoporose²⁷.

Apresentam a desvantagem do custo ser bem mais elevado e de terem a reversão do efeito obtida só parcialmente com o uso da protamina³². Não alteram o TTPA, e sua atividade é medida pela dosagem dos níveis do antifator Xa. Em dose ajustada, são administradas de acordo com o peso da paciente, duas vezes ao dia, porque a meia-vida está reduzida na gestação. A monitorização do efeito está indicada em situações de risco de sangramento, como peso corporal < 50 kg ou > 90 kg e na presença de insuficiência renal. São considerados níveis terapêuticos quando o anti-Xa estiver entre 0.3 e 0.7

UI, medidas entre 3-4 horas após a administração SC. Para portadoras de prótese valvar cardíaca mecânica, os níveis devem ser em torno de 1,0 UI/ml³³.

*Derivados cumarínicos (D)** - São anticoagulantes orais que atuam diminuindo a concentração dos fatores II, VII, IX e X, os quais são sintetizados no fígado e dependentes da vitamina K¹⁶. Estão disponíveis no Brasil a varfarina e a femprocumona, sendo a varfarina a mais utilizada. A principal diferença entre as duas é a meia-vida: entre 36 e 42 horas para a varfarina e 160 horas para a femprocumona³⁴. A resposta anticoagulante sofre flutuações com a dieta ou comorbidades, como disfunção hepática, insuficiência renal, insuficiência cardíaca e anemia. O efeito é avaliado pelo tempo de protrombina (TP), estandarizado pelo INR. Os níveis terapêuticos são atingidos de 4 a 5 dias após o início do tratamento, e para uma anticoagulação moderada o TP deve ser de 20% a 25% do normal e o INR, entre 2 e 3. Pacientes de alto risco necessitam intensidade maior de anticoagulação, onde o INR é mantido entre 2,5 e 3,5. Valores menores que 2 aumentam o risco de trombose e quando maiores que 4 aumentam o risco de hemorragias³⁵. Atravessam a placenta e podem causar embriopatia varfarínica quando utilizados no primeiro trimestre, entre a 6ª e 12ª semana de IG (ver cap. 7). São descritas também outras complicações fetais, como anormalidades do sistema nervoso central, lesões cerebrais mínimas com comprometimento do QI, aborto espontâneo, morte fetal e neonatal, prematuridade e hemorragia cerebral³³.

As anormalidades do sistema nervoso central atribuídas aos cumarínicos, quando usados nos segundo e terceiro trimestres³⁶, têm sido observadas também com uso de heparina³⁷ e mesmo sem uso de anticoagulante³⁸. Em estudo observacional realizado no Brasil, a frequência de malformações encontradas em neonatos de gestantes em uso crônico de anticoagulante oral foi igual à esperada em população de gestantes de alto risco³⁷, conclusão já sugerida em outra publicação³⁹. Num grupo de crianças expostas aos cumarínicos no período pré-natal, a avaliação das funções cognitivas não mostrou diferença na média do QI entre os expostos e os controles⁴⁰. O aborto espontâneo é esperado em até 15% das gestações clinicamente diagnosticadas, e o uso de anticoagulante oral não se associou a aumento da frequência de aborto nessa população estudada³⁷. São considerados compatíveis com a amamentação¹¹.

* Classificados pelos fabricantes como risco X.

6.5.2 - Antitrombóticos

Aspirina (C) - Resultados recentes demonstraram que é segura tanto para a mãe como para o feto, quando administrada em baixas doses (< 150 mg/dia), durante toda a gestação^{41,42}. O uso crônico ou intermitente em altas doses (> 325 mg/dia) deve ser evitado, principalmente próximo ao termo, pois pode causar fechamento prematuro do ducto arterioso, comprometimento da coagulação, tanto materna como no neonato, além de intoxicação congênita por salicilato¹¹. É excretada pelo leite em baixas doses, e efeitos adversos na função plaquetária do lactente não têm sido descritos. A recomendação é de que seu uso na amamentação seja realizado com cautela¹¹.

Clopidogrel (B) - Não é teratogênico em animais e existem apenas relatos de casos de uso em gestantes, e sem complicações⁴³. Como o implante de *stent* coronário necessita de adequada proteção que evite a trombose, o uso de clopidogrel associado à aspirina tem sido a melhor opção comprovada nos ensaios clínicos. Em gestantes, o parto é um período crítico, pelo risco aumentado de hemorragias. Em um relato de caso em que não houve a suspensão do clopidogrel num período de 7 a 10 dias antes do parto, a paciente, submetida a parto cesáreo, teve complicação com hemorragia intra-abdominal, necessitando de uma transfusão de sangue para estabilizar o quadro de oligúria e baixo débito⁴⁴.

Ticlopidina (B) - Fetotóxica em animais, mas não teratogênica. Há um relato de uso em gestação que evoluiu para aborto, mas sem condições de se saber se houve relação com o tratamento⁴³ (vide cap. 9).

6.5.3 - Trombolíticos

Os trombolíticos já utilizados em gestantes são: estreptoquinase(C), uroquinase(B) e alteplase(C)⁴⁵. Os

dois primeiros não são seletivos e produzem um estado fibrinolítico generalizado. A estreptoquinase tem meia-vida de 23 minutos, pode provocar reação alérgica ou hipotensão e, após seu uso, o fibrinogênio demora de 36 a 48 horas para retornar ao normal⁴⁶. A alteplase é um ativador direto do plasminogênio, seletiva para o coágulo, com meia-vida de 5 minutos, e não é antigênica nem causa hipotensão⁴⁵. Na gestação, os trombolíticos têm sido utilizados para tratamento de trombose venosa profunda proximal, tromboembolia pulmonar, trombose de prótese valvar, trombose de veia axilar, embolia arterial cerebral e infarto agudo do miocárdio^{45,47}. Não há comprovação de que sejam teratogênicos, mas sabe-se que podem causar hemorragia materna, se utilizados por ocasião do parto, em 8,1% dos casos⁴⁵. Para diminuir esse risco, seu uso deve ser evitado até 10 dias após partos cesáreos⁴⁷. As poucas perdas fetais relatadas não parecem estar relacionadas a sua utilização, apesar de que alguma associação não pode ser excluída. A possibilidade do uso durante a amamentação e a consequente exposição do lactente são mínimas, mas não se sabe se passam para o leite materno¹¹.

Referências

1. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. (editors). Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
2. Begum MR, Quadir E, Begum A, Akhter S, Rahman K. Management of hypertensive emergencies of pregnancy by hydralazine bolus injection vs continuous drip: a comparative study. *Medscape Womens Health*. 2002; 7 (5): 1.
3. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. (editors.). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 2172-91.
4. Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *The Cochrane Library*. Issue 1; 2006.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289 (19): 2560-72.
6. Elhassan EM, Mirghani OA, Habour AB, Adam I. Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J*. 2002; 79: 172-5.
7. Paech MJ, Banks SL, Gurrin LC, Yeo ST, Pavy TJ. A randomized, double-blinded trial of subarachnoid bupivacaine and fentanyl, with or without clonidine, for combined spinal/epidural analgesia during labor. *Anesth Analg*. 2002; 95: 1396-401.
8. Rey E, Le Lorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997; 157: 1245-54.
9. Rasanen J, Jouppila P. Uterine and fetal hemodynamics and fetal cardiac function after atenolol and pindolol infusion: a randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995; 62: 195-201.
10. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1; 2006.
11. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. (editors.). *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
12. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 402-10.
13. Brown MA, Buddle ML, Farrel T, Davis GK. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 1046-50.
14. Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG*. 2005; 112 (Suppl. 1): 79-83.
15. Qasqas AS, McPherson C, Frishman WH, Elkayam U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev*. 2004; 12 (4): 201-21.
16. Qasqas AS, McPherson C, Frishman WH, Elkayam U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev*. 2004; 12 (5): 240-61.
17. Cooper OW, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformation after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2443-51.
18. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005; 73 (2): 123-30.
19. Shotan A, Hurst A, Widerhorn J, Frenkel Y, Elkayam U. Antiarrhythmic drugs during pregnancy and lactation. In: Elkayam U, Gleicher N. (editors.). *Cardiac problems in pregnancy*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 1998. p. 211-21.
20. Grace AA, Camm AJ. Quinidine. *N Engl J Med*. 1998; 338: 35-45.
21. Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med*. 1994; 331: 785-91.
22. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002; 346: 884-90.
23. Mac Neil DJ. The side effect profile of Class III antiarrhythmic drugs: focus on d,l-Sotalol. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (8, Suppl. 1): 90G-98G.
24. Matsumara LK, Born D, Kunii IS, Franco DB, Maciel RM. Outcome of thyroid function in newborns from mothers treated with amiodarone. *Thyroid*. 1992; 2: 279-81.
25. Chown T, Galvin J, Mc Govern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 581-621.
26. Briggs CG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference*

- guide to fetal and neonatal risk. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 2002.
27. Hirsh J, Granger CB. Unfractionated and low molecular weight heparin In: Verstraete M, Fuster V, Topol EJ. (editors.). Cardiovascular thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 189-219.
28. Ginsberg JS, Hirsh J. Anticoagulants during pregnancy. In: Verstraete M, Fuster V, Topol EJ. (editors.). Cardiovascular thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 721-31.
29. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, Jegou C, Talard P, Bouchiat C, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs*. 2002; 62: 463-77.
30. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*. 1996; 93: 2212-45.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. London: RCOG; 2007. (Green top guideline; nº 28).
32. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med*. 1997; 337: 688-98.
33. Elkayam U, Singh H, Irani A, Akhter MW. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J Pharmacol Therapeut*. 2004; 9: 17-115.
34. Laurent P, Duhaut P, Ninet J. Management of oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *Eur J Intern Med*. 2001; 12: 75-85.
35. Hirsh J, Fuster V, Ansel J. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1633-52.
36. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med*. 1980; 68: 122-40.
37. Tedoldi CL, Bordignon S, Caetano MEN, Sebastião AM, Clapauch SH, Elkayam U. Adverse outcomes in pregnant women with prosthetic heart valves: a risk analysis. In: Meeting of the American Heart Association, 2005 Nov 13-16. Proceedings. Dallas, 2005. *Circulation*. 2005; 112 (Suppl. II): 716.
38. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 191-6.
39. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 694-8.
40. Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJJ, Van der Veer E, Townen BCL, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics*. 2001; 107: 123-9.
41. Norgard B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 922-3.
42. Coomarasamy A, Honest H, Papaidannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003; 101: 1319-32.
43. Briggs GG. Drugs, pregnancy and lactation: anticoagulants. *Ob Gyn News*. 2002; 37 (19): 12.
44. Cuthill JA, Young S, Greer IA, Oldroyd K. Anaesthetic considerations in a parturient with critical coronary artery disease and a drug-eluting stent presenting for caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2005; 14: 167-71.
45. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1995; 50: 534-41.
46. Fitch JCK, Hines RL. Perioperative use of anticoagulants and thrombolytics. *Anesthesiol Clin North America*. 1999; 17: 787-97.
47. Webber MD, Halligan RE, Schumacher JA. Acute infarction, intracoronary thrombolysis and primary PTCA in pregnancy. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997; 42: 38-43.

7. Doença valvar

Walkiria Samuel Ávila e Cláudia Maria Vilas Freire

7.1 - Valvulopatias adquiridas e congênitas

No Brasil, a doença reumática é a causa mais frequente de cardiopatia na gravidez, e sua incidência é estimada em 50%, quando consideradas todas as cardiopatias¹.

O conhecimento das modificações fisiológicas da gestação é fundamental para o entendimento e manejo das valvulopatias na gestação. Costuma ocorrer um aumento de 50% do volume circulante e leve aumento da frequência cardíaca, com consequente elevação de 30 a 50% do débito cardíaco. Essas alterações sofrem aumento máximo entre a metade do segundo trimestre e o terceiro trimestre, com aumento adicional no pós-parto imediato. Além disso, há redução da resistência vascular periférica, com secundária queda da pressão arterial sistêmica. Devido a essas modificações, as lesões valvares obstrutivas - como estenose mitral (EM) e estenose aórtica (EaO) - apresentam pior evolução clínica e, consequentemente, estão associadas a maiores índices de complicações materno/fetais, quando comparadas às lesões regurgitantes, como insuficiência mitral (IM) e aórtica (IaO)².

Classes funcionais I e II, no início do pré-natal, não se associam obrigatoriamente a bom prognóstico em relação às valvulopatias, especialmente na EM e EaO. Contudo, as classes funcionais III e IV relacionam-se à má evolução, necessitando-se, nessa situação, ponderar sobre a necessidade

de medidas terapêuticas intervencionistas^{3,4}. De um modo geral, os parâmetros clínicos que se correlacionam com o mau prognóstico materno na gravidez em portadoras de valvulopatias são: classe funcional III e IV, obstrução do VE, disfunção do VE (fração de ejeção < 40%), hipertensão pulmonar grave (acima de 75% da pressão arterial sistêmica), cianose materna, fibrilação atrial e antecedentes de tromboembolismo ou endocardite infecciosa^{5,6}.

Para estimar o prognóstico fetal, além dos parâmetros maternos, adicionam-se a gestação múltipla, o uso de anticoagulante oral e tabagismo⁵.

7.1.1 - Patologias de pior prognóstico na gravidez

1) Estenose mitral

A EM é a mais frequente patologia valvular no ciclo gravídico-puerperal e a que mais chance tem de descompensação neste período. Complica de forma isolada cerca de 40% dos indivíduos que tiveram surto reumático, especialmente mulheres. Não raro, a primeira manifestação clínica da EM ocorre na gestação ou no puerpério imediato. O surgimento dos sintomas se associa a um aumento da mortalidade. O quadro clínico e as alterações dos exames complementares são descritos abaixo:

- *Quadro clínico* - Fadiga, dispnéia, congestão pulmonar, arritmia paroxística supraventricular ou fibrilação atrial e, às vezes, o primeiro sintoma pode ser um fenômeno